

～ **JST 新技術説明会** ～

**医薬品のプロセス化学を指向する有機合成**

2009. 10. 22

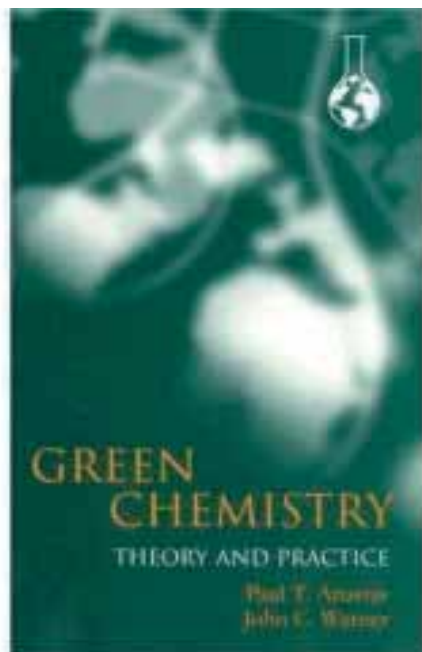
関西学院大学理工学部 田辺 陽

- Paul T. Anastas

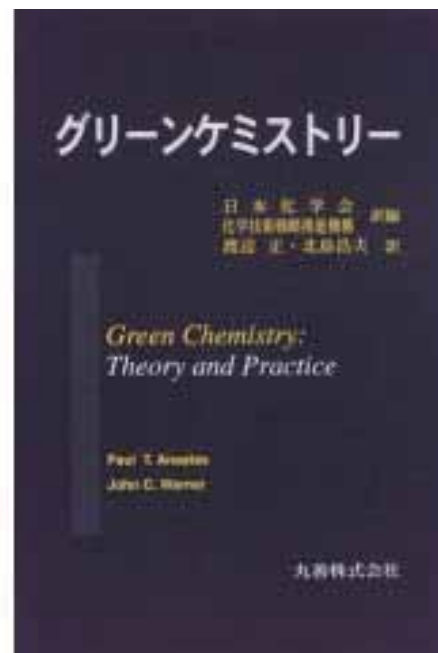
## *Green Chemistry* (緑の化学)



1997, 12



1999, 3



# E-ファクター

= 消費される重量 / 生産される重量

➤ バルク; 1 ~ 5 以下

➤ 医薬以外のファイン; 5 ~ 50 程度

➤ 医薬; 25 ~ 100 以上

# 新医農薬品の開発

● 創薬化学は「生みの親」

● プロセス化学は「育ての親」



## ～ プロセス化学の3重要コンセプト ～

- ◆ **速かろう** : time-saving
- ◆ **安かろう** : cost-effective
- ◆ **良かろう** : totally efficient

<< 速かろう, 安かろう, 良かろう >>

= *total cost-effective*

- 「エステル化・スルホニル化・アミド化・シリル化 :  
汎用反応の実用的合理化」  
有機合成化学協会誌 62, 1248-1259 (2004)
- ファルマシア・セミナー  
「汎用反応の実用的合理化」  
日本薬学会, 42, 835-840 (2006)
- 実験化学講座  
「エステル・ラクトン・オルトエステル」  
丸善, pp. 35-99 (2005)

～ プロセス化学を指向した  
縮合反応の開発 ～

◆ *O, N, S*-アシル化反応

◆ *O*-スルホニル化反応

◆ *C*-アシル化反応

## K. B. Sharpless

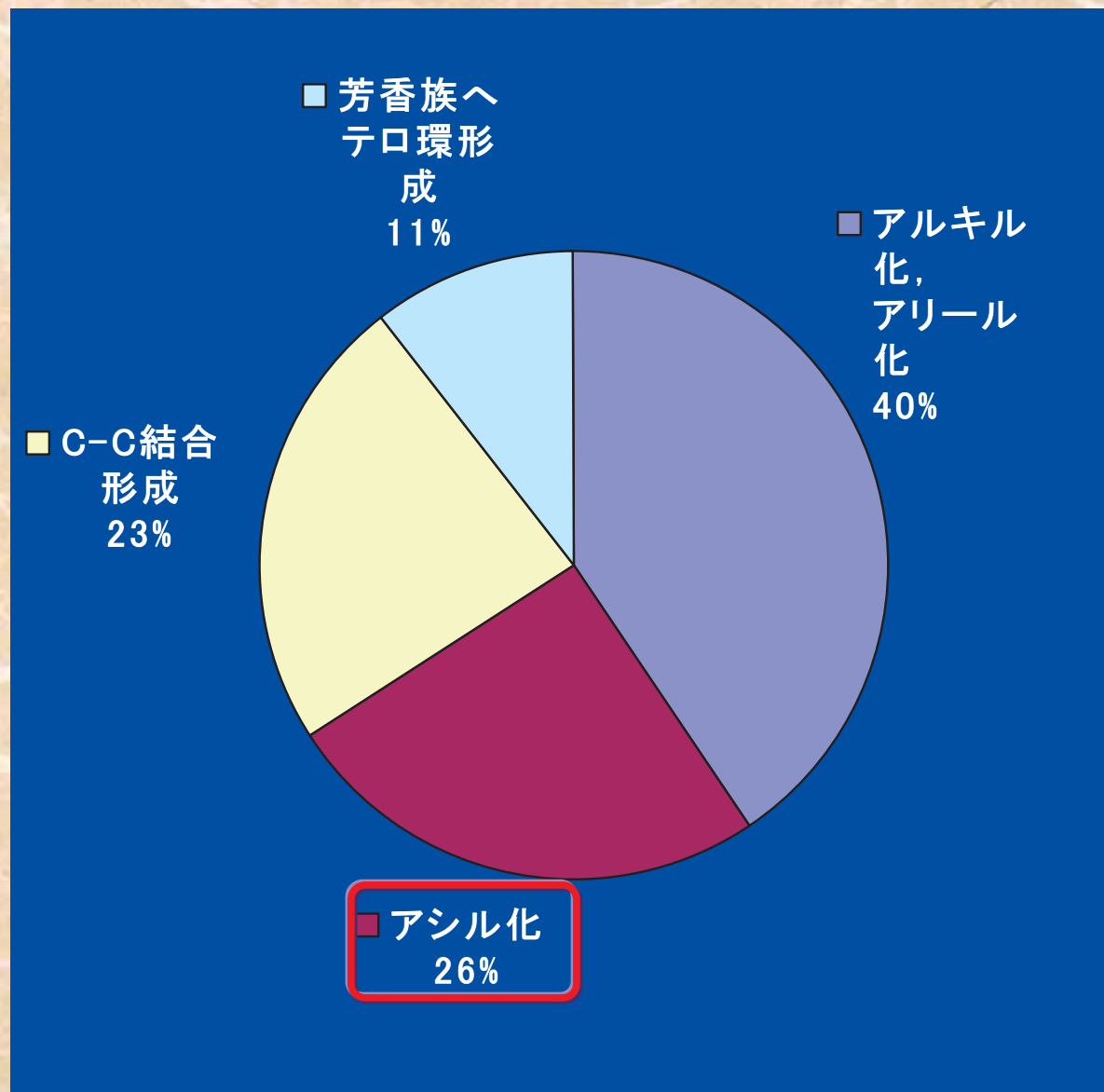


- ❖ 幸運にも、プロセス化学者はより日常的な自分たちの分野における“戦略と制御”の側面也大いに楽しんでいる.
- ❖ アシル化のような“一見簡単な”反応でさえも、想定したように進行せずに、その他の箇所では確実に進行する合成ルートを台無しにすることがある.

*N. Anderson; Practical Process Research & Development*  
「プロセス化学」(村田ら訳) 丸善, 2008



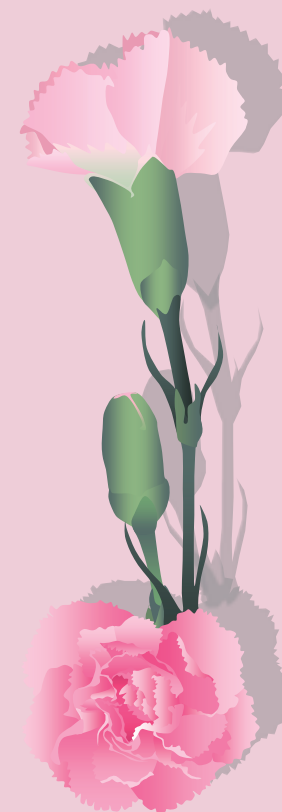
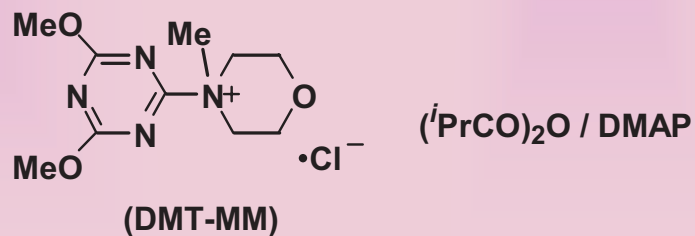
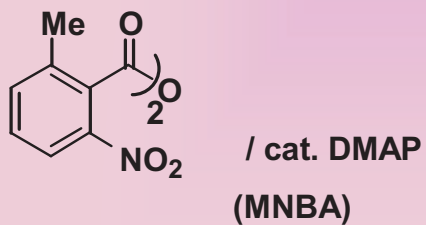
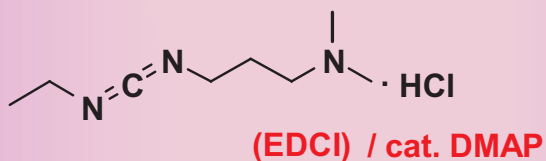
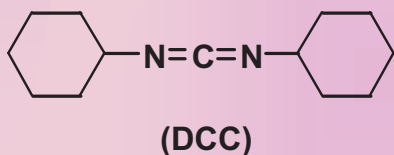
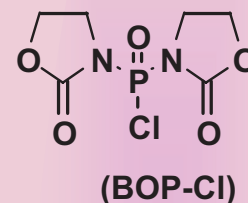
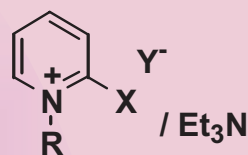
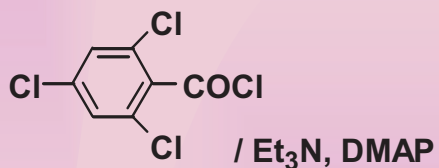
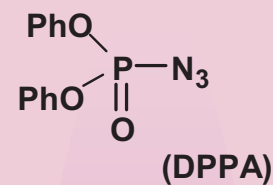
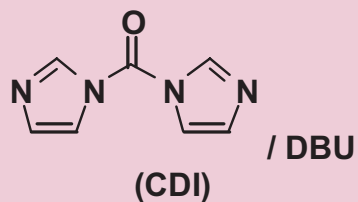
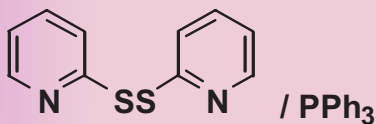
## アシル化: 代表的分子構築反応



# 代表的中性縮合劑

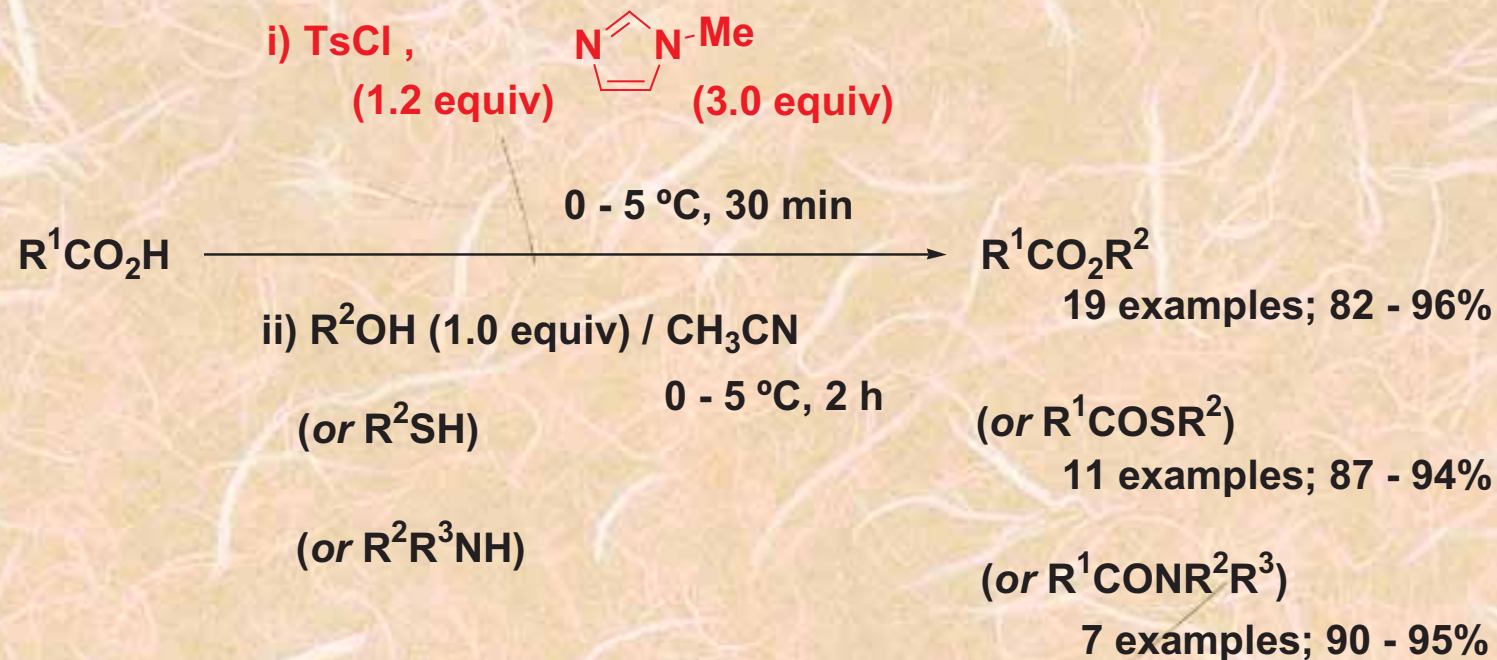


## Condensation reagent



# TsCl / NMI:

## 費用対効果エステル化・アミド化

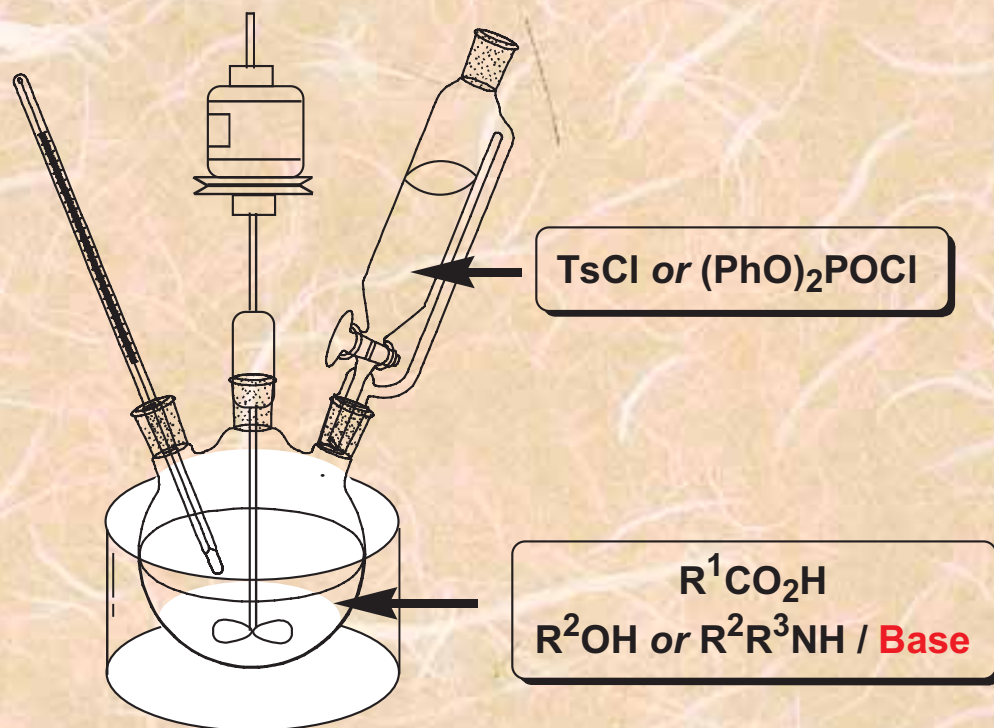


- ◆ 当量同士
- ◆ 経済性
- ◆ 温和で高い反応性・一般性
- ◆ 化審法・安衛法

*Adv. Synth. Catal.* 345, 1209 (2003)  
(Commentary Article)

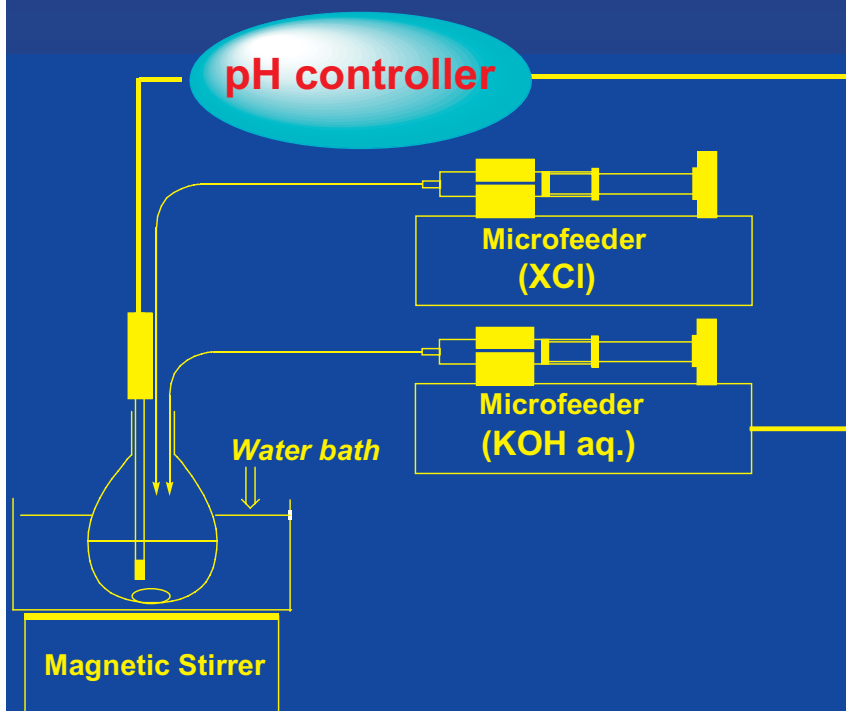
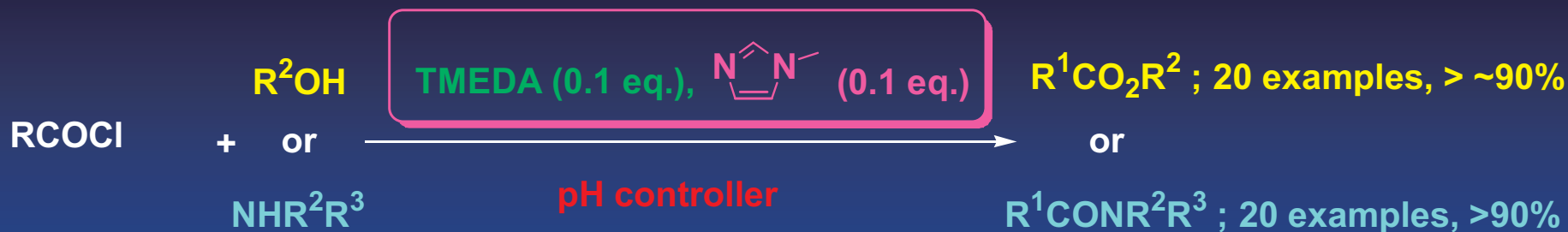
# 問題の解決に向けて

速かろう, 安かろう, 良かろう

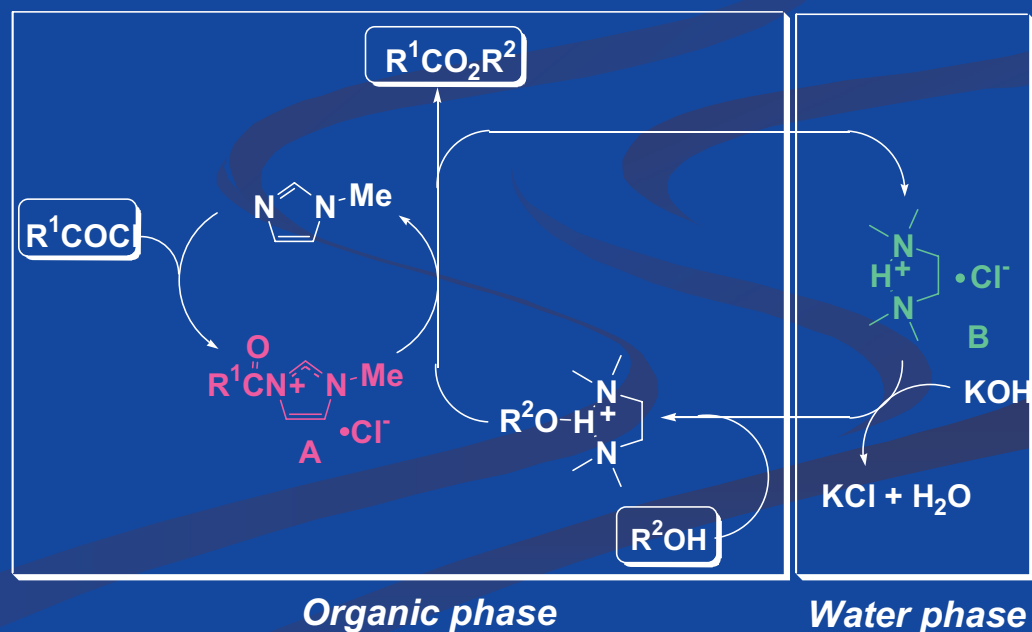


- (i) Addition order
- (ii) **Base**: NMI + Et<sub>3</sub>N or *i*-Pr<sub>2</sub>NEt

# 水中での pH コントロールによるアシル化・スルホニル化

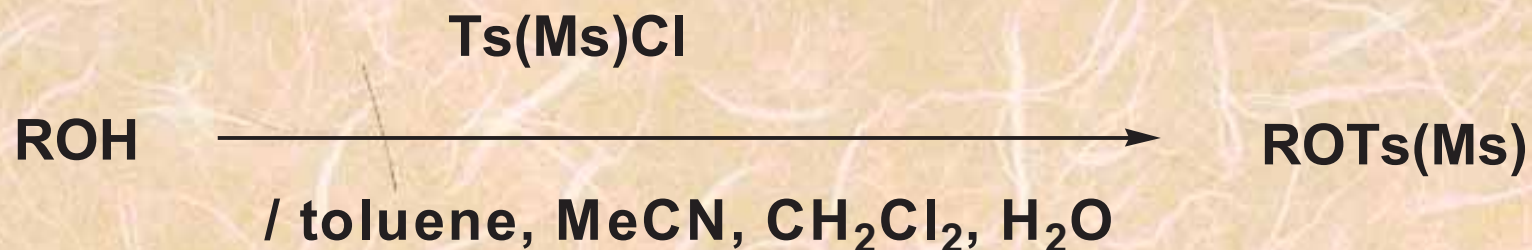


## <2つの異なるアミンのシナジー効果>



Green Chem. 7, 711 (2005), Hot Article  
 Adv. Synth. Catal. 348, 2057 (2006)

# 高速スルホニル化



Method A: Et<sub>3</sub>N / cat. Me<sub>3</sub>N HCl

Method B: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / cat. Et<sub>3</sub>N / cat. Me<sub>3</sub>N HCl

Method C: Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NMe<sub>2</sub>

Method D: cat. BnNMe<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O (pH ~9)

Method E: NMI - Et<sub>3</sub>N

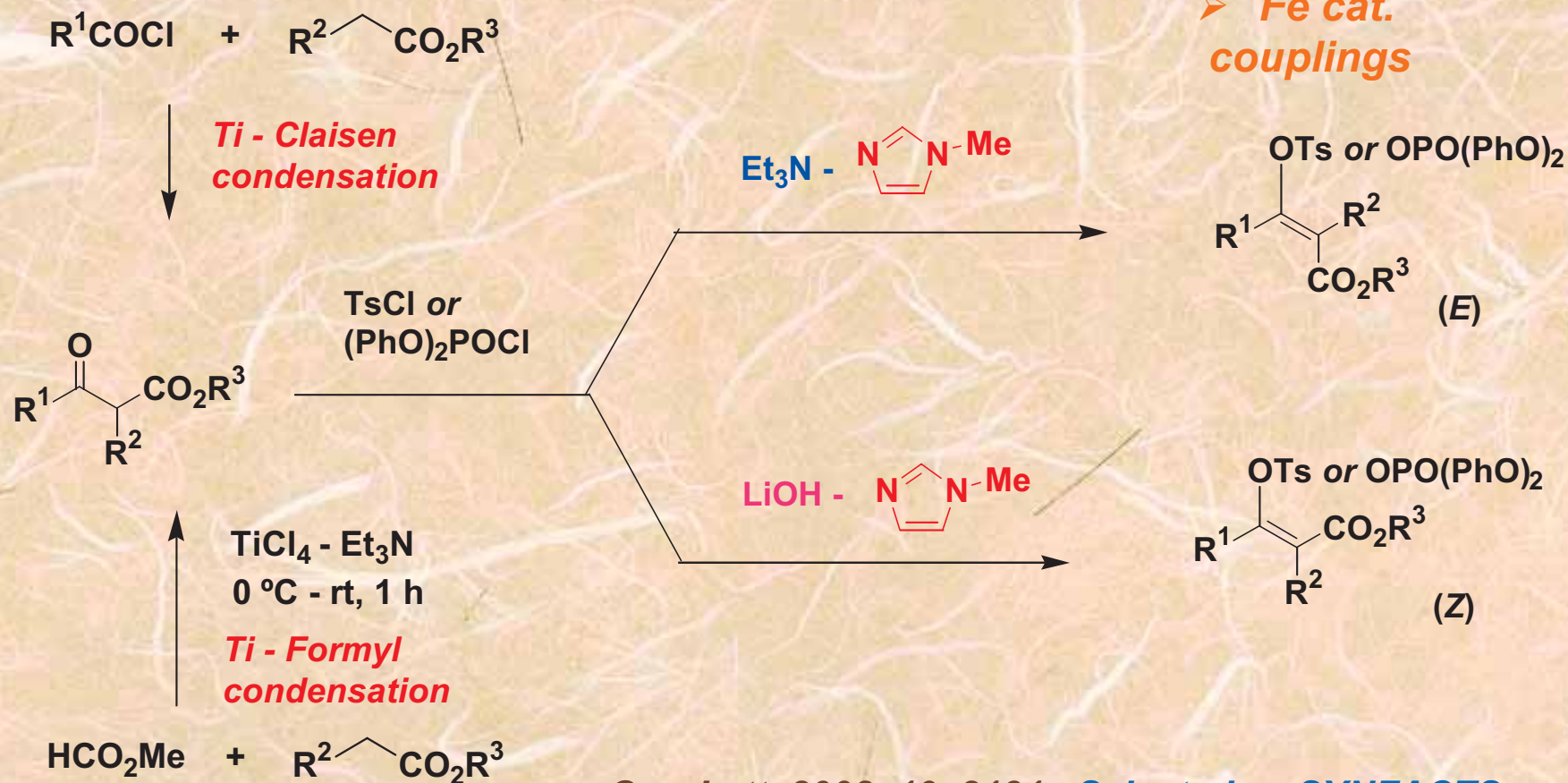
**Highest reactivity**

- 高反応性
- アミン量削減
- 副反応抑制 (ROTs → RCl)

速かろう、安かろう、良かろう

# $\beta$ -ケトエステルの立体補完的 エノールトシル化・ホスホリル化

- Suzuki-Miyaura
- Negishi
- Sonogashira
- Fe cat. couplings



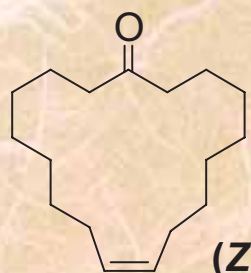
Org. Lett. 2008, 10, 2131. Selected as SYNFACTS  
 Org. Lett. 2009, 11, ASAP.

## Ti-Claisen Condensation & Related reactions:

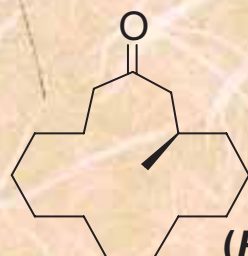
Application to useful compounds

in view of process chemistry:

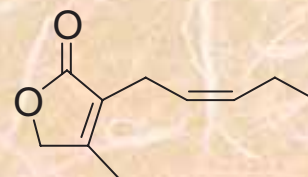
= Toward shortest step and the best total yield =



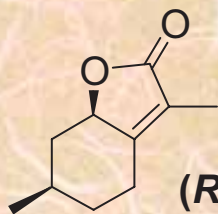
(Z)-Civetone



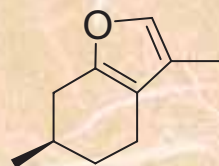
(R)-Muscone



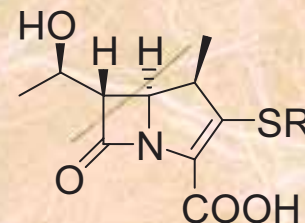
Lactone analog of *cis*-Jasmone



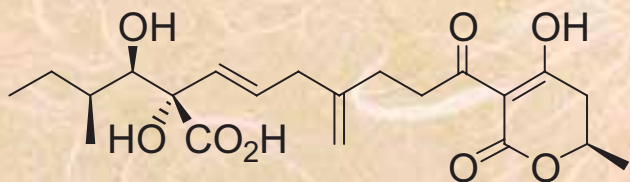
(R)-Mintlactone



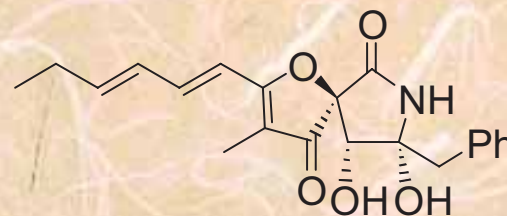
(R)-Menthofuran



1 $\beta$ -Methylcarbapenem



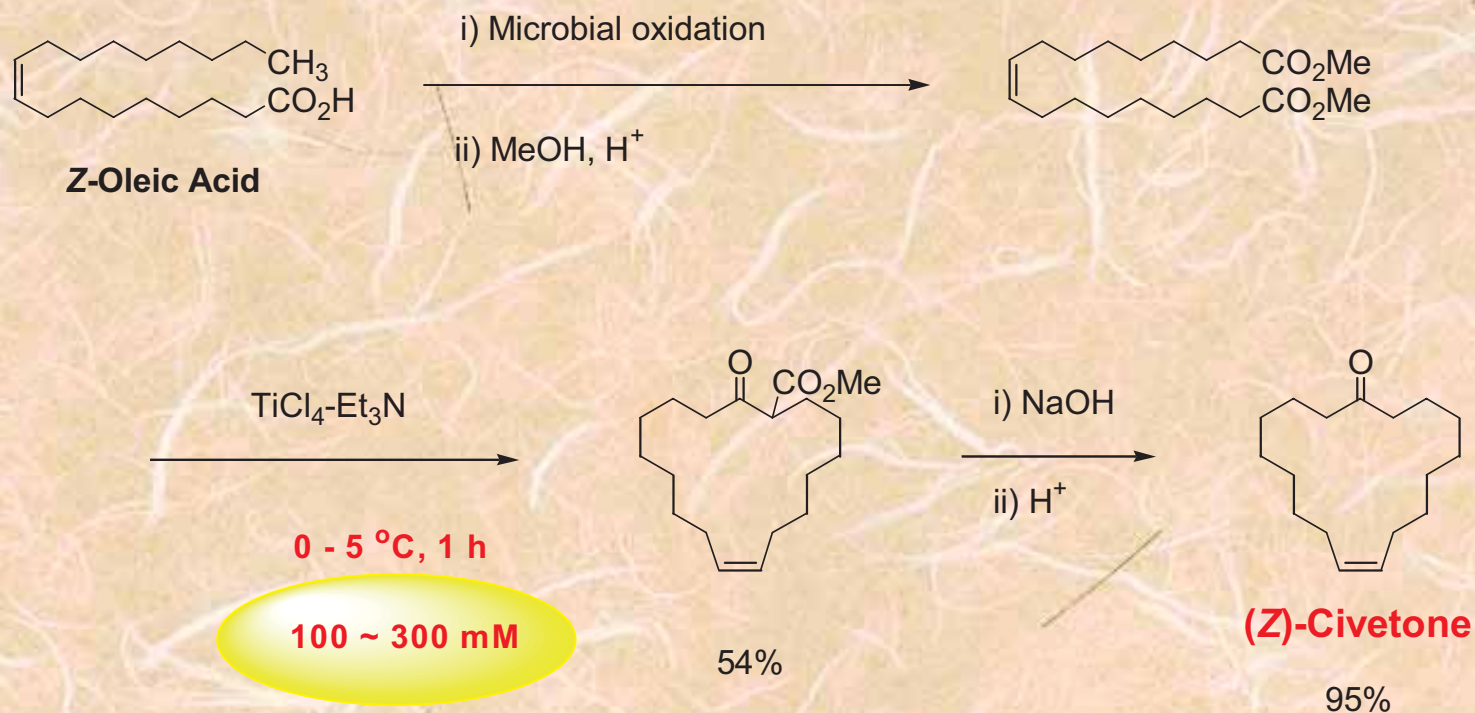
Alternaric acid



(-)-Azaspirene



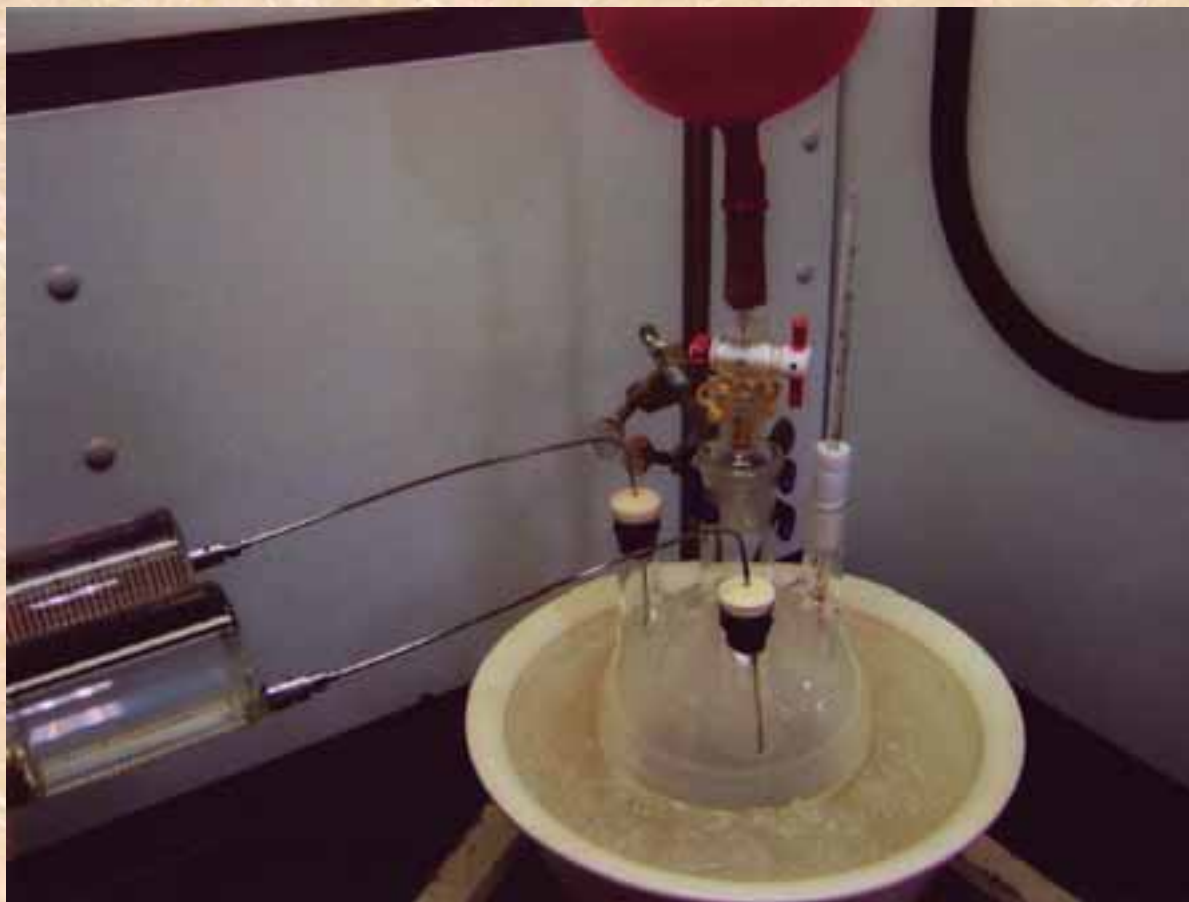
## *Ti-Claisen (Dieckmann) Condensation: Practical Synthesis of Z-Civetone*



*very high reaction velocity*

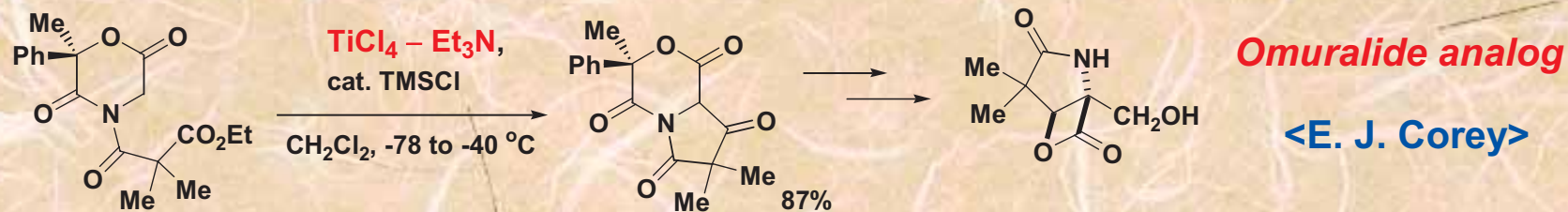
*Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 507.  
(**Commentary article**)

## 17-membered ring cyclization

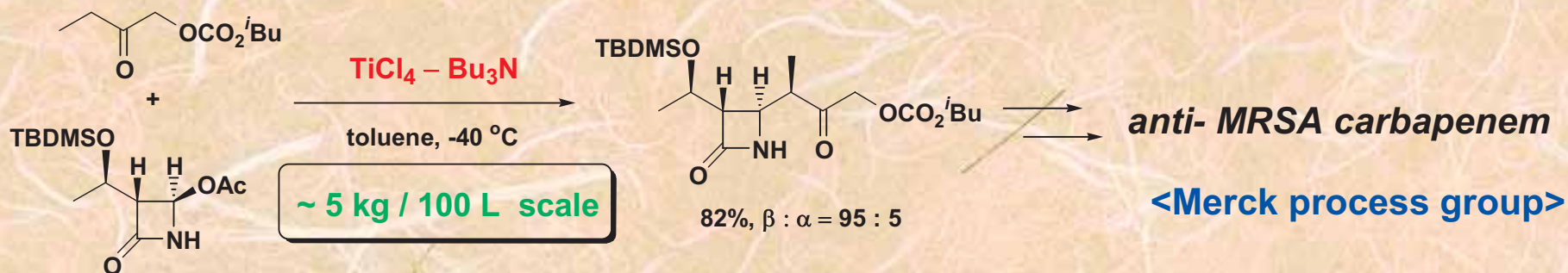


- ❁ Powerful C-C bond formation, 20 -50 g / 1L.
- ❁ Spontaneous addition to maintain the molar balance.

## *Ti-Claisen Condensation: Utilization by other groups*

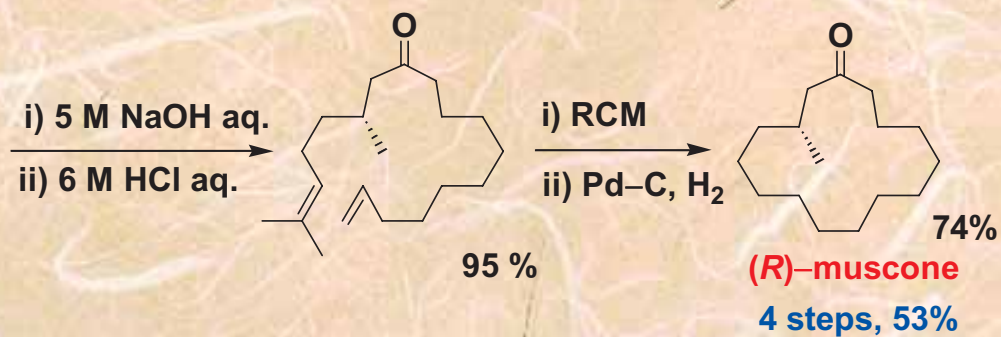
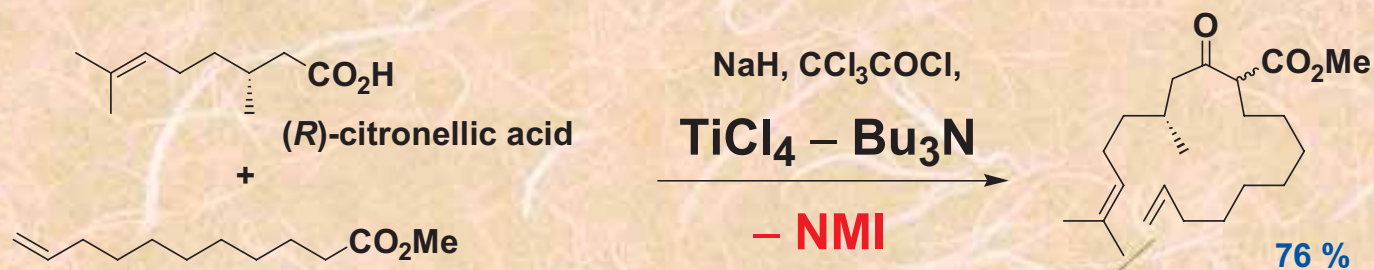
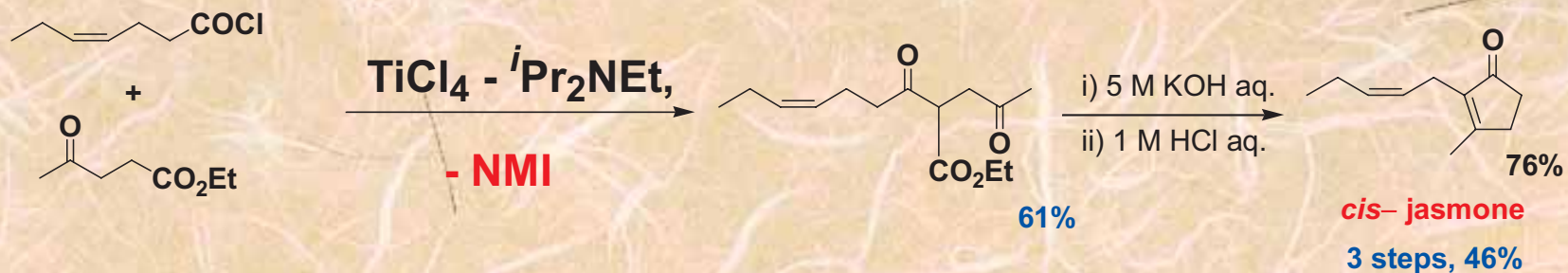


Crane, S. N.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1395.



Humphrey, G. R.; Miller, R. A.; Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Maliakal, A.; Ceglia, S. S.; Grabowski, E. J. J.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11261.

## Crossed Ti-Claisen Condensation Utilizing NMI

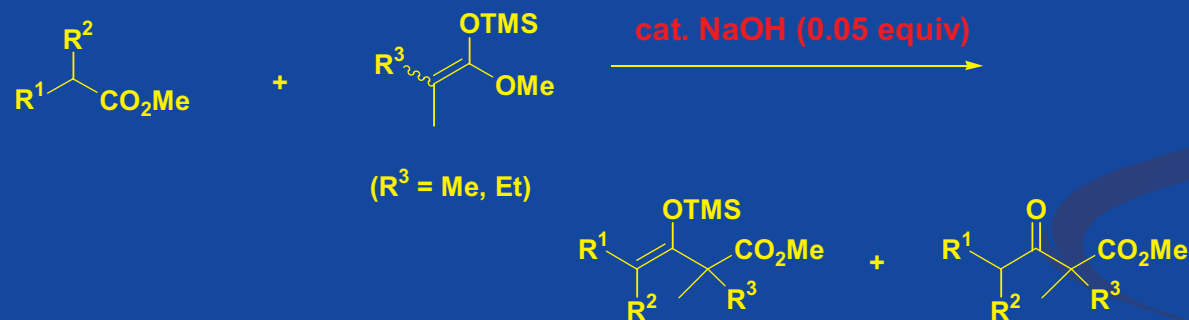


➤ *Ti-Crossed Claisen Condensation between KSA and Acid Chlorides*



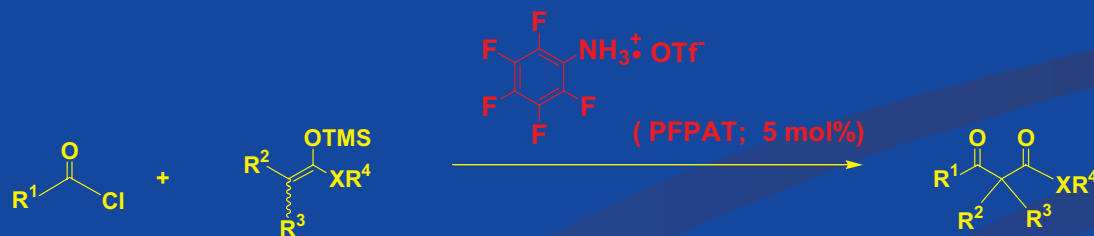
81 examples; 41 - 98 %  
*Org. Lett.* 2006, 8, 5215.

➤ *NaOH-catalyzed Crossed Claisen Condensation between Ketene Silyl Acetals (KSA) and Methyl Esters*



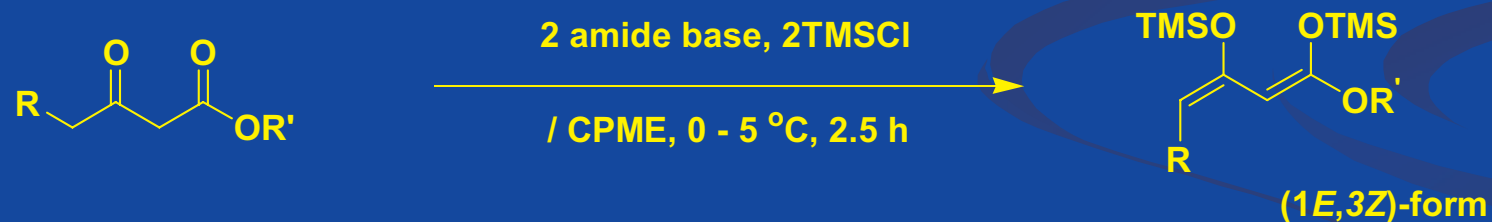
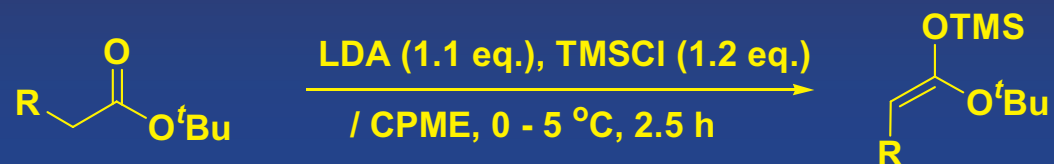
31 examples; 67 - 99 %  
*Chem. Commun.* 2005, 3171.

➤ *PFPAT-Catalyzed Crossed Claisen Condensation between KSA and Acid Chlorides*



71 examples; 60 - 97 %  
*Org. Lett.* 2007, 9, 1859.

## Stereoselective, Practical, and Robust Preparation of KSA



*J. Org. Chem.*, 72, 8142 (2007)

*Tetrahedron* (Symposium in print) 56, 5596 (2009)

# ～ 企業の皆様への Mastery for Service ～

- ・「速かろう・安かろう・良かろう」の有機合成を目指します
- ・ 10年の企業経験(住友化学)と  
5大学研究室の経験を活かします

## 最近の科研費補助金

### ◆ 特定領域研究 A

「炭素資源の高度分子変換」(丸岡特定)

### ◆ 基盤研究 B

「ルイス酸-アミン反応剤を用いる革新的有機反応の開発と有用化合物合成への応用」

### ◆ 特定領域研究 A

「多元素環状化合物の創製」(奈良坂特定)

### ◆ 特定領域研究 A

「生体機能分子の創製」(福山特定)

### ◆ 萌芽研究

「テトラヘドラル異性からアトロプ異性への不斉変換と軸性不斉化合物合成への応用」

科学技術振興機構(JST)3件, コスメトロジー財団, 笹川財団

私学振興事業本部(学術研究振興資金)・ひょうご科学技術協会(一般学術研究助成)

住友化学・田辺三菱製薬・カネカ・ダイセル・日産化学・大日本住友製薬・高砂香料・ジャパンエナジー・NTT-AT

# TANABE Organic Chemistry Laboratory

## Mastery for Service



\*\*\*\*\*

669-1337 三田市学園2-1  
関西学院大学理工学部化学科  
田辺 陽

Tel: 079-565-8394

Fax: 079-565-9077

E-mail: [tanabe@kwansei.ac.jp](mailto:tanabe@kwansei.ac.jp)

URL: <http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/~tanabe/>

\*\*\*\*\*

- 御前智則 (博士・兵庫県立大助教)・飯田聖(博士)・永瀬良平 (博士)
- 松本薫司 (修士)・高井健太 (修士)・森田順一 (修士)・嬉野智子 (修士)・  
岡崎宏紀 (修士)・仲辻秀文(修士)・岡林智仁(修士)・船富剛志(修士)・  
飯田悠希 (修士)・長田惇 (修士)・中澤省吾 (修士)・小國祐美子 (修士)・  
杉美貴子 (修士)・森本真実 (修士)・名和手裕也 (修士)